

## تأثیر مواجهه بلندمدت با دیازینون بر حافظه و میزان بیان ژن پیش‌ساز آمیلوئید و فاکتور نکروزدهنده توموری آلفا در هیپوکامپ موش بزرگ آزمایشگاهی نر بالغ

مهدی سرایلو (کارشناسی ارشد)<sup>۱</sup>، سلوی افشاری (دکتری داروسازی)<sup>۲</sup>، مهدی اصغری آذر (کارشناسی ارشد)<sup>۳،۵</sup>، الهام صفرزاده (دکتری تخصصی)<sup>۴،۵</sup>، معصومه دادخواه (دکتری تخصصی)<sup>۶</sup>

۱- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

۲- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

۳- معاونت تحقیقات و فناوری، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

۴- دپارتمان میکروبیولوژی، انگل شناسی، و ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

۵- مرکز تحقیقات ایمونولوژی سرطان و ایمونوتراپی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

۶- مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

الهام صفرزاده: safarzadehelham@yahoo.com

### چکیده

هدف: آفت‌کش‌های ارگانوفسفره مانند دیازینون در ایجاد علائم روانی و اختلال حافظه نقش دارند، اما اثرات آن‌ها بر بیان ژن‌های پروتئین‌های پیش‌ساز آمیلوئید (APP) و بیان فاکتور نکروزدهنده توموری آلفا (TNF- $\alpha$ ) نامشخص است. مواد و روش‌ها: موش‌هایی بزرگ آزمایشگاهی نر بالغ نژاد ویستار (۱۸۰-۲۰۰ گرم) به‌طور تصادفی به دو گروه (هر گروه ۸ رت) تقسیم شدند. گروه دیازینون (۲ میلی‌گرم/کیلوگرم) را به مدت ۵ روز در هفته به مدت ۱۲ هفته (۰/۵ میلی‌لیتر در روز) و گروه کنترل با همان حجم از نرمال سالین گاوآژ شدند. پس از ارزیابی حافظه تشخیص شیء جدید، رفتارهای شبه‌اضطرابی، میزان پروتئین TNF- $\alpha$  و ژن‌های APP و APLP2 در هیپوکامپ با وسترن بلات و PCR مورد ارزیابی قرار گرفتند. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار GraphPad نسخه ۸ و آزمون t مستقل که به‌صورت میانگین  $\pm$  SEM نشان داده شد، تجزیه و تحلیل و سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: کاهش معنی‌داری به‌دنبال مواجهه تحت مزمن با دیازینون در حافظه تشخیص شیء جدید مشاهده شد ( $P=0/01$ ). به‌علاوه کاهش بیان ژن‌های APP و APLP2 در هیپوکامپ که مرتبط با حافظه فضایی است و نیز کاهش در میزان بیان TNF- $\alpha$  مشاهده شد ( $P=0/01$ ).

نتیجه‌گیری: کاهش بیان NF- $\alpha$  پس از مواجهه طولانی‌مدت با دیازینون می‌تواند ناشی از دتوکسیفیکیشن باشد. یافته‌های ما نشان می‌دهد که قرار گرفتن تحت مزمن در معرض مقادیر پایین دیازینون، سبب تحریک تجزیه APP شده، که ممکن است اختلال در حافظه را در پی داشته باشد. با توجه به این‌که APP نقش مهمی در پاتوژنز بیماری آلزایمر ایفا می‌کند، تغییرات در بیان APP می‌تواند در پیشرفت زوال عقل مؤثر باشد.

واژه‌های کلیدی: دیازینون، هیپوکامپ، حافظه تشخیص شیء جدید، ژن پیش‌ساز آمیلوئید، TNF- $\alpha$



# The effect of long-lasting exposure to diazinon on memory, tumor necrosis factor-alpha, and APP gene expression in the hippocampus of male adult rats

Mehdi Sarailoo (M.Sc)<sup>1</sup>, Salva Afshari (MD)<sup>2</sup>, Medhi Asghari Azar (M.Sc)<sup>3,5</sup>, Elham Safarzadeh (Ph.D)<sup>4,5\*</sup>, Masoomeh Dadkhah (Ph.D)<sup>6</sup>

1- Students Research Committee, School of Public Health, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

2- Students Research Committee, Pharmacy School, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

3- Deputy of Research & Technology, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

4- Department of Microbiology, Parasitology, and Immunology, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

5- Cancer Immunology and Immunotherapy Research Center, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

6- Pharmaceutical Sciences Research Center, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

Elham Safarzadeh: safarzadehelham@yahoo.com

**Introduction:** Organophosphate pesticides such as diazinon (DZN) play a role in the development of psychological symptoms and memory deficits but their effects on the amyloid precursor proteins gene and tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) expression remain unclear.

**Methods and Materials:** Adult male Wistar rats (180-200 gr) were randomly divided into control and DZN groups (n=8 per group). Fresh DZN was diluted in 0.9% saline and animals received DZN (2 mg/kg) by using a gavage tube (0.5 ml/day) for 5 days per week for 12 weeks. The control group animals received a similar volume of normal saline. We used novel object recognition memory (NORM) to assess memory in rats. We also evaluated alteration in the levels of amyloid precursor protein (APP), APP-like protein-2 (APLP2), and TNF- $\alpha$  by RT-PCR and western blotting method in the hippocampus. Data were analyzed using GraphPad Prism version 8 and an independent t student test, represented as the mean $\pm$ SEM. P values of p<0.05 were considered statistically significant.

**Results:** Chronic low levels of oral exposure to DZN below the threshold during adulthood, significantly decreased novel object recognition memory (P=0.01). Furthermore, long-lasting exposure to DZN altered the APP and APLP2 expression genes (P=0.01) and TNF- $\alpha$  (P=0.01), in the hippocampus.

**Conclusion:** Our finding demonstrates that long-term exposure to low levels of DZN in adulthood stimulates APP degradation, which may contribute to poor cognitive outcomes. Given that APP plays a significant role in Alzheimer's disease pathogenesis, alterations in APP expression could contribute to dementia.

**Keywords:** Diazinon, Hippocampus, Novel object recognition memory, Amyloid precursor gens, TNF- $\alpha$

